Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet

Beitrag zur Kenntnis der grosszelligen Adenome (sog. Onkocytenadenome) der Schilddrüse

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

ZAHNHEILKUNDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

ANDREAS SCHROEDER

MED. DENT.

AUS HÖLSTEIN (BASELLAND)

BASEL 1945

KREIS & CO., BUCHDRUCKEREI

Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet

Beitrag zur Kenntnis der grosszelligen Adenome (sog. Onkocytenadenome) der Schilddrüse

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

ZAHNHEILKUNDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

ANDREAS SCHROEDER
MED. DENT.
AUS HÖLSTEIN (BASELLAND)

BASEL 1945
KREIS & CO., BUCHDRUCKEREI

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Roulet.

Tag der Promotion: 22. Juli 1945.

Einleitung.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand einiger Fälle von grosszelligem Adenom, sog. Onkocytenadenom der Schilddrüse, auf die Pathologie und Histologie dieser eher seltenen Geschwülste eingegangen werden. Ferner sollen auch die Beziehungen dieser Adenome zu anderen Blastomen der Schilddrüse in Betracht gezogen werden.

Die Bezeichnung „Onkocytenadenom" findet ihre Berechtigung in der Tatsache, dass diese Geschwülste ausschliesslich oder doch zum grössten Teile aus eigentümlichen Zellen aufgebaut sind, denen Hamperl 1931 den Namen *Onkocyten* gegeben hat.

Im folgenden sei kurz die Geschichte der Onkocyten gestreift und der Beschreibung ihrer besonderen Merkmale Raum gewährt.

Erstmals wurden die zur Diskussion stehenden Gewebselemente im Jahre 1897 von Schaffer als „körnig gequollene Zellen" beschrieben. Er fand sie in den Schleimdrüsen des Pharynx und des Oesophagus, der Uvula und der Zunge, ebenso in den serösen Drüsen der letzteren und hielt sie für degenerierende, dem Untergang geweihte Eiweiss- oder mukoseröse Zellen.

Pischinger erwähnt im Jahre 1924 Zellen, die denen von Schaffer ähnlich sind, was Kernverhältnisse und acidophile Färbbarkeit des Plasmas angeht. Er spricht zudem von einem „System verschieden grosser Vakuolen, die unscharf begrenzte Körnchen enthalten". Im Gegensatz zu Schaffer hält er diese eigentümlichen Zellen für „nicht differenzierte Drüsenelemente, die durch ihre Teilung und Weiterentwicklung den Ersatz für die bei der Sekretion ausgestossenen Zellen bilden".

Zimmermann bespricht im Jahre 1926 dieselben Zellen und nennt sie „Pyknocyten" da er durchwegs nur pyknotische Kerne antrifft. Er fand sie in der Sublingualis und betont ebenfalls ihre neben den anderen Zellen auffallende Grösse, die feine Körnelung und starke Oxyphilie des Plasmas. Uebergangsformen zu irgendeiner anderen Art von Epithelzellen konnte er keine finden und nimmt deshalb an, dass sie sich in früheren Zeit der Entwicklung aus indifferenten Zellen gebildet haben.

Hamperl nimmt 1931 das Studium dieser Zellen wieder auf, nennt sie jedoch Onkocyten (abgeleitet von dem griechischen Wort ὀγκουσδαι = an Umfang zunehmen), weil „das Wesentliche und Kennzeichnende dieser Zellen nicht in ihrer Kernbeschaffenheit, die offenbar erst von der Protoplasmaveränderung abhängig auftritt, liegt, sondern in der eigentümlich körnig-wabigen Umwandlung des Protoplasmas, diese aber stets mit einer *Vergrösserung* des Zelleibes einhergeht".

In neuerer Zeit (1941/42) haben sich ausser Hamperl vor allem L. Zippel und A. Berner mit den Onkocyten beschäftigt und auf Grund dieser Arbeiten ergibt sich in Verbindung mit eigenen Beobachtungen für die Onkocyten das folgende Bild:

Es handelt sich um auffallende, aus dem übrigen Zellverband durch ihre besondere Grösse und spezifische Färbung des Plasmas hervorstechende Zellelemente, die in fast allen epithelialen Organen angetroffen werden können. Mit Sicherheit konnten sie in den verschiedenen Drüsen der Mundorgane, in der Schilddrüse, in den Epithelkörperchen, in der Hypophyse, im Pankreas, in der Nebenniere, in der Tube und im Hoden nachgewiesen werden, sowie in den Geschwülsten der betreffenden Organe. Eigentümlich ist die Tatsache, dass die Onkocyten, auch wenn sie aus den verschiedensten Organen hervorgehen, was naturgemäss Verschiedenheiten in ihrer Formation bedingen muss, sich dennoch immer in erheblichem Masse ähneln. Natürlich ist die Gestalt der Onkocyten durch die ursprünglichen Zellen, aus denen sie sich, wie man annimmt, entwickeln, in einem gewissen Sinne schon festgelegt. Kubische Zellen werden zu ebensolchen Onkocyten, platte Zellen zu platten Onkocyten usw., auch wenn sie sich im ganzen vergrössern. Es erscheint dies insofern wichtig, als es wie Hamperl sagt, „bei der Aufstellung des Begriffes Onkocyten weniger auf die Aehnlichkeit oder Gleichheit eines von Zelle zu Zelle verschieden ausgeprägten Zustandes ankommt, als auf den Nachweis eines an verschiedenen Epithelien in gleicher Weise ablaufenden Vorganges".

Bei der Deutung dieses Vorganges überwiegt am häufigsten die Meinung, dass es sich bei der Umwandlung von normalen Epithelien zu Onkocyten um eine Altersveränderung handelt, die Onkocyten also als Involutionsformen der betr. Epithel-

zellen angesehen werden können. Anderseits ist das Auftreten von Onkocyten in Basedowschilddrüsen ganz junger Individuen äusserst häufig, so dass wir wohl mit H a m p e r l richtig gehen, wenn wir die Umwandlung zu Onkocyten vorläufig als *Differenzierung* ansehen, bzw. als *Um*differenzierung, da es sich nicht um das Erscheinen einer Formbesonderheit bei indifferenten Zellen handelt, sondern um das Auftreten einer neuen Formbesonderheit bei bereits differenzierten Zellen. Es soll auf diesen Punkt bei der Besprechung der eigenen Untersuchungsergebnisse noch einmal zurückgekommen werden.

Nach der rein gestaltlichen Seite hin zeigen die Onkocyten kurz folgende Merkmale: Die Körnelung der Protoplasmas tritt schon ohne Färbung in Erscheinung, wird aber ganz besonders deutlich durch Sudan-III-Färbung. Wenn die Schnitte vorher mit Alkohol, Aether oder Xylol behandelt werden, wodurch alle übrigen Fettzellen ihr Fett verlieren, bleibt die Färbung mit Sudan dennoch positiv. Nach längerer Behandlung mit fettlöslichen Flüssigkeiten sind die Granulationen mit Sudan nicht mehr sichtbar zu machen, hingegen mit anderen Methoden (Fuchsin etc.). Es dürfte sich darnach bei den Granulationen des Onkocytenplasmas um einen Lipoid-Eiweisskomplex handeln (B e r n e r). Bei unseren eigenen Präparaten ergab die Färbung mit jaune-solide das beste Resultat. Ueber die *Bedeutung* der Granula fehlen jegliche Anhaltspunkte. H a m p e r l spricht ihnen jede sekretorische Rolle ab, es fehlen in Wirklichkeit auch alle Anzeichen dafür. Der *Kern* der Onkocyten wird in den meisten Fällen als pyknotisch beschrieben, doch fehlen nicht Bilder ganz normaler Kernverhältnisse. Eigene Beobachtungen sollen im Verlaufe der weiteren Ausführungen diese Hinweise ergänzen.

Beschreibung von 3 Fällen onkocytärer Adenome.

Fall 1: (J. M.)

Krankengeschichte:*)

Aus der persönlichen Anamnese: 1910 Strumektomie. 1917 wegen rechtsseitigen Rezidivs erneute Operation: Excision eines pflaumengrossen Knotens von knotigcolloidem Bau. 1919 Operation eines erneuten rechts-

*) Krankengeschichten der Fälle 1 u. 2 aus der Chirurgischen Klinik der Universität Basel. Für die Überlassung der klinischen Angaben sei hier Herrn Prof. Dr. C. Henschen bestens gedankt.

seitigen Rezidivs: Multiple kolloide Knoten mit derber Kapsel. Keine histologische Untersuchung. Status am 6. 3. 40: Guter Ernährungszustand, Wassermann negativ. Keine Schädelfraktur. Grundumsatz + 7 %. Leicht kretinoider Typus.

26. 10. 40: Erneuter Eintritt in die med. Klinik wegen Schmerzen im Hinterkopf und in der rechten Schulter. Zunehmende Atemnot. Röntgenbericht: Einengung und Verdrängung der Trachea nach rechts. Tracheoskopie: Lähmung des linken Stimmbandes, keine tracheale Verengung, keine tracheale Dyspnoe.

26. 11. 40: Verlegung auf die chir. Abteilung zur Operation. Angesichts der längeren Untersuchungszeit auf der med. Klinik wird trotz Bestehens leichter Knöchelödeme auf eine Operationsvorbereitung verzichtet.

27. 11. 40: Operation: Die Entfernung des rechten unteren Poles gelingt ohne Schwierigkeiten, die Atmung ist freier, bei der Kapselnaht plötzlich wieder stridoröse Atmung, Bewusstlosigkeit. Resektion des oberen Poladenoms, Ueberdruckatmung. Keine Besserung, Tracheotomie. Später symmetrische Zuckungen in beiden Schultergürteln. Keine Pfötchenstellung. Exitus.

Aus dem Sektionsprotokoll (1098/40):

Status nach 3. Resektion einer Struma und Tracheotomie. Zeichen von chronischer Herzinsuffizienz. Stauungshyperplasie der Leber mit Umbau, Oedem und Verfettung. (Thyreotoxische Schädigung bei grosszelligem Adenom.)

Histologische Untersuchung.

Das Präparat stellt einen 10 g schweren, etwa pflaumengrossen, höckerigen Schilddrüsenknoten von ziemlich derber Konsistenz dar. Auf Schnitt finden sich mehrere, ziemlich saftreiche Knoten. Das Gewebe ist stellenweise eher derb, von weisslichen Strängen durchzogen. Im Zentrum zeigen die Knoten zum Teil eine gelbliche Verfärbung.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung ergibt sich folgendes Bild:

Der Knoten zeigt Uebergänge vom kleinfollikulären bis zum grossfollikulären Bau. Das Kolloid färbt sich mit Eosin ziemlich stark an, an anderen Stellen wiederum ist es basophil. Es fallen nun vor allem Knötchen auf, die vollkommen ohne andere Zelleinlagerungen aus Onkocyten aufgebaut sind. Diese Knötchen sind durch Bindegewebe in sich abgeschlossen und bilden somit für sich eine Einheit, welche schon bei schwacher Vergrösserung durch ihre intensivere Färbung und ihre dichtere Beschaffenheit neben dem übrigen Gewebe absticht. Ihr Aufbau ist kleinfollikulär, die einzelnen Follikel sind teils mit Kolloidresten gefüllt, teils leer. Von dem bindegewebigen

Abbildung 1

Solitäres onkocytäres Adenom des rechten Schilddrüsenlappens (Fall 2 S. No. 215/42): auffallend helles, dicht gefügtes Geschwulstgewebe mit einzelnen kleinen Cysten und Blutungen.

Stroma sind bei dieser Vergrösserung nur die stärkeren, einzelne grössere Zellhaufen voneinander trennenden Septen zu sehen.

Bei mittlerer Vergrösserung (250 fach) erkennt man breite, ausschliesslich aus Onkocyten aufgebaute Zellstränge, hauptsächlich aber solide Zellnester mit dazwischen eingestreuten, sehr kleinen Follikeln. Das Kolloid in den Bläschen, soweit solches überhaupt vorhanden ist, erscheint wie eingeschrumpft und ganz verschieden färbbar. Die einzelnen Zellbezirke sind mit Bindegewebe durchsetzt, das ganz unterschiedlich breitere und schmälere Bänder bildet, jedoch auch in feinsten Ausläufern Zellgruppen oder gar Einzelzellen umgibt. Wenige grössere Follikel sind in den Zellverband eingegliedert.

Die Zellgrenzen sind nicht immer deutlich zu erkennen und lassen sich oft nur in einer Aufhellung des Protoplasmas vermuten. Bei starker Vergrösserung (600—1500 fach), treten nunmehr Einzelheiten an den Onkocyten und ihren Kernverhältnissen in Erscheinung. Die Zellen zeigen die den Onkocyten eigene Bildung, die sich wesentlich von derjenigen anderer Epithelzellen unterscheidet. Die Granulationen des Plasmas sind derart dicht, dass man in den meisten Fällen auch bei stärkster Vergrösserung nicht die Entscheidung zu treffen wagt, ob es sich nun wirklich um die Granula handelt oder um das die Granula beherbergende feine Reticulum, wie es von B e r n e r beschrieben wurde. In einzelnen Fällen jedoch, bei weniger stark gefärbten Zellen, lassen sich sogar einzelne Körnchen deutlich feststellen. Die Färbbarkeit des Plasmas, d. h. der Granulationen ist im übrigen ganz verschieden. Schlechte Resultate ergab die Haematoxylin-Eosin Färbung, die deutlichsten Bilder waren in den Präparaten zu finden, die mit jaune-solide gefärbt waren. Bei dieser, die verschiedenen Eiweisselemente in differenzierten Farbtönen färbenden Methode (z. B. Bindegewebe gelb, Muskeleiweiss rot) variieren die Färbungen des Plasmas zwischen hellstem orange und dunkelstem rot. In einzlnen Zellen waren Vakuolen anzutreffen, hingegen nicht in der Art und Weise, wie 1924 P i s c h i n g e r angegeben hat. Was nun Uebergänge zu anderen Zellen angeht, so hat es den Anschein, dass solche in ganz seltenen Fällen gefunden werden können. An einer Stelle eines Schnittes, bei welchem sich die Verhältnisse der einzelnen Zelle am günstigsten vorstellen, findet man normale Follikelzellen, die jedoch das

Ansehen haben, als ob sie im Begriffe wären, sich in Onkocyten umzuwandeln, d. h. ihr Plasma erscheint irgendwie onkocytenähnlich differenziert, vor allem in Bezug auf seine Färbbarkeit. Die Befunde solcher Art sind jedoch zweifelhaft.

Die Zellgrösse variiert stark, doch lassen sich gewisse obere und untere Grenzen festhalten. Die Grösse der die Follikel auskleidenden, eher platten Onkocyten schwankt zwischen 13—15 Mikren in der Breite und 6—10 Mikren in der Höhe. Einzelne aus den die soliden Zellhaufen beherrschenden Elementen erreichen einen Durchmesser bis zu 25 Mikren. Die *Kernverhältnisse* sind in den verschiedenen Zellbezirken recht unterschiedlich, doch herrscht in einigen Regionen grosse Regelmässigkeit vor. So gibt es grosse Zellgruppen, in denen die Kerne ein gleichbleibendes Aussehen zeigen. Sie sind dann entweder streckenweit klein und eckig, wie pyknotisch, ohne dass weitere Einzelheiten zu erkennen wären, oder aber gross, rund und hell. Bei diesen Kernen, die einen Durchmesser bis 8 Mikren haben können, ist regelmässig das Kernkörperchen deutlich zu erkennen. Manche Zellen erscheinen doppel- oder gar mehrkernig. Mitosen können keine gefunden werden, doch sind amitotische Teilungen nicht selten.

Zusammenfassung.

Es handelt sich bei der vorliegenden Geschwulst um ein Adenom von verschiedengross follikulärem Bau mit Einstreuung einiger bindegewebig abgekapselter Knötchen, die gänzlich aus Onkocyten aufgebaut sind. Diese Knötchen sind ziemlich solide, nur durch wenige kleinere Follikel aufgelockert und setzen sich aus breiten Zellsträngen- und haufen zusammen, deren einzelne Elemente das typische Bild der Onkocyten zeigen: Bis 25 Mikren im Durchmesser messende, blasige Zellen mit stark sich anfärbenden Plasmagranulationen, teils deutlich erkennbaren, übergrossen, teils pyknotischen Kernen. Amitotische Teilungen sind häufig.

Fall 2: (J. G., 70 Jahre)

Krankengeschichte:

Patient hatte niemals Kropfbeschwerden.

Aus dem Sektionsbericht: (S. No. 215/42)

Betr. die Schilddrüse: Die Schilddrüse ist unsymmetrisch, kragenförmig, der rechte Lappen ist etwa hühnereigross, auf Schnitt ein weiss-

licher Knoten, der teilweise kleinere Hohlräume, welche mit Blut gefüllt sind, erkennen lässt. Das Gewebe des Knotens ist allgemein ziemlich weich. Er ist gegen die Umgebung scharf abgegrenzt. Gewicht der Schilddrüse: 100 g.

Histologische Untersuchung.

Zur Untersuchung gelangt ein hühnereigrosser, fast vollständig den rechten Lappen der Schilddrüse ausmachender Knoten. Im Schnitt erscheint er blass-grau bis gelblich und in kleinere Knoten aufgeteilt. Man erkennt in den einzelnen Knoten Hohlräume, die einen Durchmesser bis zu $^1/_2$ cm aufweisen und z. T. mit Blut, z. T. mit einer kolloidartigen Masse ausgefüllt sind. Der Knoten ist gegen die übrige Masse der Schilddrüse scharf abgegrenzt.

Die *mikroskopische* Untersuchung gab folgenden Befund:

Stellte bei Fall 1 die Geschwulst im Ganzen genommen ein mittelgross follikuläres, mit einzelnen kleinen onkocytären Knötchen ausgestattetes Adenom dar, so lernen wir hier einen Knoten kennen, dessen gesamtes Parenchym ausschliesslich aus Onkocyten aufgebaut ist.

Bei schwacher Vergrösserung zeigen die Schnitte durchwegs und mit ziemlicher Regelmässigkeit den klein-follikulären Aufbau des Adenoms. Ein manchmal recht zellreiches Bindegewebe durchflicht wahllos das epitheliale Gewebe und fliesst in manchen Regionen zu breiten, flächenhaften Massen zusammen, wo es ein hyalines Aussehen erhält. Daneben aber umgibt es auch in feinen Fasern einzelne Zellgruppen und solitäre, in einzelliger Schicht aufgebaute Follikel. Es ist nicht immer leicht, das Bindegewebe als solches zu erkennen, da in manchen Regionen das Kolloid ausserhalb der Follikel anzutreffen ist. Die Zellen sind dann wie mit Kolloid überschwemmt, wodurch dieses von ungeformtem Bindegewebe kaum mehr zu unterscheiden ist. Die Bläschen sind rund bis oval, selten misst ihr Durchmesser über 400 Mikren, meist 250 bis 300 Mikren. Sie enthalten im allgemeinen basophiles Kolloid, in welchem viele abgestossene Epithelien schwimmen. Umsäumt werden sie durch grosse kubische, sehr hell erscheinende Epithelien mit äusserst scharfen Zellgrenzen. Das üppige Protoplasma ist überall feinkörnig, die Körner oft äusserst dicht, hin und wieder auch von einzelnen wie „leeren" Bezirken getrennt. Sie

färben sich intensiv mit Eosin an, sind diffus verteilt, auch um den Kern herum in der gleichen Dichte wie am Zellrand. Die Kerne sind rund und chromatinreich mit 1—2 Kernkörperchen, selten weisen sie kleine Dellen auf. Ihre Lage im Zelleib wechselt: vielfach findet man sie von der Implantationsbasis der Epithelien abgerückt, mehr lichtungswärts gelegen, manchmal sogar scharf am freien Zellrand (Abb. 3). Viele sind pyknotisch und relativ kleiner. Einzelne Zellen enthalten zwei Kerne. Im Vergleich zu den Kernen der gesunden Schilddrüsenepithelien erscheinen die Kerne der Adenomzellen gross, ihr Chromatin gröber gebackt. Mitosen finden sich nicht, doch vielfach bestehen in einzelnen Zellen zwei ganz dicht aneinander gelagerte, gleichgrosse Kerne, wie etwa nach einem amitotischen Teilungsprozess.

An allen Bläschen bestehen stark entwickelte Degenerationserscheinungen, nicht nur sieht man Epithelien, die sich abstossen, sondern auch Follikel, die mit den grossen, abgerundeten Elementen angefüllt sind. Ihre Protoplasmakörnelung wirkt dann viel gröber, mit Fuchsin leuchtend rot gefärbt. Manchmal bilden sie geradezu kleine Kügelchen, während der pyknotische Kern aufgelöst wird. Diese Erscheinung führt dazu, dass der Follikelinhalt unhomogen erscheint. Auch ist das Kolloid peripher basophil, während es im Zentrum, wo die Zellreste meistens liegen, acidophil ist. Allerdings bestehen diesbezüglich keine Gesetzmässigkeiten.

Einzelne Gebiete lassen einen kompakten Aufbau erkennen, wo keine richtige Follikelbildung entstanden ist, so dass nur Stränge von protoplasmareichen, stark gekörnelten Zellen vorliegen. Sie gehen in Gebiete über, wo sich kleine, runde Lichtungen eben differenzieren (Abb. 2). Auch in diesen Gebieten ist das Stroma reichlich und gelegentlich hyalinisiert.

Die das Parenchym aufbauenden Onkocyten sind also denjenigen des Falles 1 durchaus ähnlich, wenngleich vielleicht etwas ausgeprägter in ihrer Form und der Konstanz ihrer Grösse. Teilweise erwecken sie den Eindruck von schnell gewucherten Zellen, die Bildung der Follikel ist dann auch unterblieben und das Gewebe erscheint dann in seinem Wachstum wie nach einer bestimmten Richtung hin gezogen. Nirgends konnte jedoch eine infiltrative Wucherung festgestellt werden.

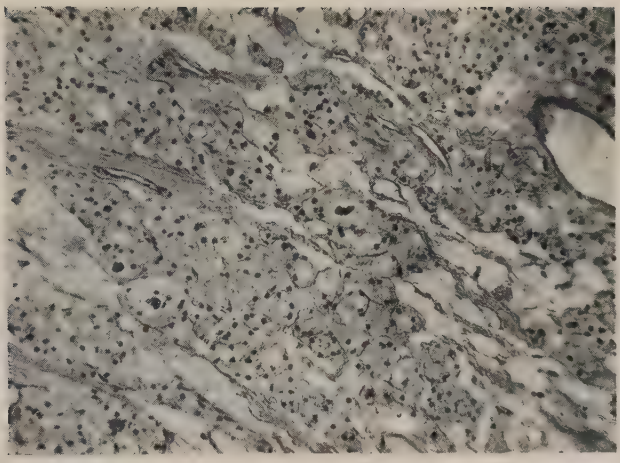

Abbildung 2

Fall 2: Allgemeiner Aufbau des solitären Adenoms: strangartig angeordnete grosse, helle, feinkörnige Zellen (Onkocyten), wo sich da und dort kleine mit Kolloid gefüllte Bläschen finden. (Vergrösserung 120×.)

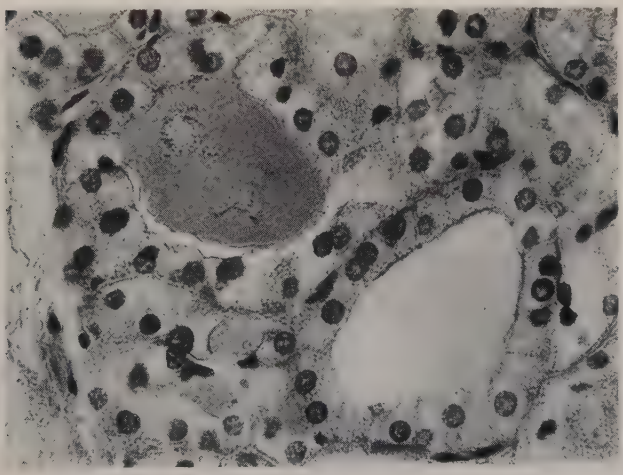

Abbildung 3

Fall 2: Detailbild der Abb. 2: die Onkocyten kleiden in fast gleichmässiger Weise die Bläschen aus. Ihr Kern ist zuweilen pyknotisch, einmal wieder mehr lichtungswärts gelegen. Typisch feinkörnige Cytoplasmabeschaffenheit. (Vergrösserung 520×.)

Zusammenfassung.

Zur Untersuchung gelangte ein gänzlich aus Onkocyten aufgebauter, hühnereigrosser, bindegewebig abgekapselter Knoten. Ueberall sind stark entwickelte Degenerationserscheinungen festzustellen. Anzeichen amitotischer Teilungen liegen vor. Infiltratives Wachstum scheint nicht stattgefunden zu haben. Das Bild der einzelnen Zellen entspricht mit geringen Unterschieden demjenigen der bei Fall 1 beschriebenen Onkocyten.

Fall 3: (R. C., 22 J.)

Aus der Krankengeschichte*):

Erstes Auftreten des Kropfes mit 3 Jahren. In der Zeit vor dem Eintritt in die Klinik stärkeres Wachstum, Druckgefühl, seit 2 Jahren viel Schluckweh. Oft Heiserkeit.

Indikation zur Operation: Kosmetisch. Operation am 27. 2. 42. Totalgewicht der exc. Struma: 35,5 g.

Histologische Untersuchung.

Zur Untersuchung gelangen 2 ungleich grosse Strumalappen. Der kleinere zeigt auf Schnitt ein rötliches, aus kleinen Knötchen und Läppchen zusammengesetztes Gewebe. Im grösseren finden sich 2 Hohlräume, die von gelblich grünen Membranen ausgekleidet sind und gelbliche, dünne Flüssigkeit enthalten.

Wenden wir uns nun der *mikroskopischen* Untersuchung zu, so konstatieren wir schon bei schwacher Vergrösserung, dass zwischen der vorliegenden Geschwulst und den beiden vorher beschriebenen ein augenfälliger Unterschied besteht. Wir fanden bei Fall 1 und 2 die Grosszelligkeit immer nur als ein sich abgeschlossenes Ganzes vor. Bei Fall 2 bestand der ganze Knoten ausschliesslich aus onkocytärem Epithel. Die einzelnen onkocytären Knötchen bei Fall 1 waren ebenfalls durch Bindegewebe *abgekapselt*. Hier bei dem zu untersuchenden Fall nun haben wir es mit einem mittelgross follikulären Adenom zu tun, das im Begriffe steht, sich in ein grosszelliges, onkocytäres Adenom umzuwandeln. Die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin gibt bei schwacher Vergrösserung am günstigsten den ersten Ueberblick über das Präparat. Die onkocytären Zellbezirke

*) Für die Überlassung der Krankengeschichte des Falles 3 sei hier Herrn Dr. C. F. Geigy, Riehen, bestens gedankt.

fallen sofort durch ihre hellere Färbung auf, welche einerseits durch das eosinophile Plasma der Onkocyten, anderseits durch die scheinbar geringere Zahl von Kernen (da die Onkocyten infolge ihres grösseren Umfanges ein weiteres Feld einnehmen) bedingt ist. Man gewinnt bei dieser Vergrösserung den Eindruck, dass das ursprünglich klein bis mittelgross-follikuläre Gewebe mit normalem Epithel von gewissen Zentren aus, in welchen eine onkocytäre Umwandlung erstmals stattgefunden hat, systematisch in ein grosszelliges Parenchym umgewandelt wird. Man stösst häufig auf Regionen, wo dieser Vorgang mit grosser Deutlichkeit zu Tage tritt. Man erkennt dann mühelos, wie die onkocytäre Umwandlung sich immer mehr Raum geschafft hat, wodurch das ursprüngliche Epithel teilweise wie eingekreist erscheint. In diesen, von grosszelligem Epithel eingeschlossenen Zellbezirken haben sich aber bereits wieder onkocytäre Keime gebildet, die strahlenförmig nach allen Seiten hin auswachsen, um sich mit dem grosszelligen Einschliessungsring zu vereinigen.

Bei den mit jaune-solide gefärbten Präparaten fällt auf, dass gleichzeitig mit der onkocytären Differenzierung auch das Kolloid teilweise eine Aenderung erfahren haben muss, denn im Gegensatz zu den Bezirken, die aus dem primären Epithel zusammengesetzt sind (wo das Kolloid sich gelb anfärbt) ist es in den onkocytären Follikeln fast durchwegs rot gefärbt. Mancherorts ist es halb gelb, halb rot, sodass man annehmen muss, dass im Augenblick der Färbung eine chemische Veränderung des Kolloids (bedingt durch die onkocytäre Umwandlung der Zellen oder parallel mit dieser) sich teilweise vollzogen hat. Beim Betrachten der Präparate drängt sich einem unwillkürlich die Frage auf, ob wir es wirklich mit einer *Umwandlung* von primär vorhandenem Epithel in onkocytäres zu tun haben oder ob nicht, von einmal gebildeten Zentren aus, durch Vermehrung der Onkocyten das übrige Gewebe einfach *verdrängt* wird, um schliesslich zu Grunde zu gehen. Wenn wir die Präparate in Bezug auf diese Frage durchsehen, so müssen wir zur Annahme gelangen, dass zum mindesten die *Umwandlung* von normalen Zellen in Onkocyten die *Vermehrung* letzterer auf Kosten der primär vorhandenen Zellen überwiegt. Abgesehen davon, dass in den, von grosszelligem Epithel eingeschlossenen, aus primär vorhandenen Zellen aufgebauten Be-

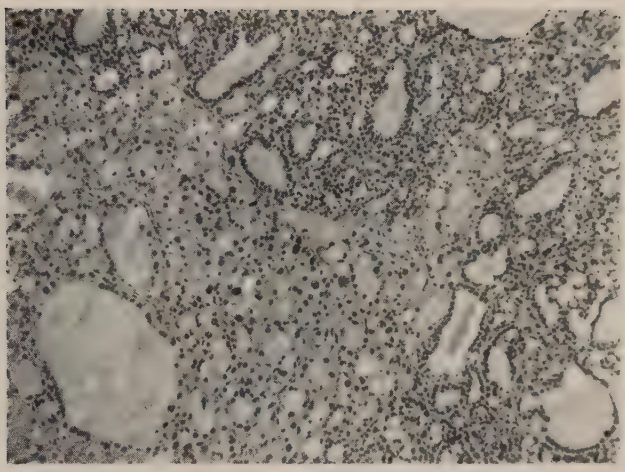

Abbildung 4

Fall 3: Umwandlung eines Kolloidadenoms in onkocytäres Adenom mit Grösserwerden der Epithelien. (Vergrösserung 120×.)

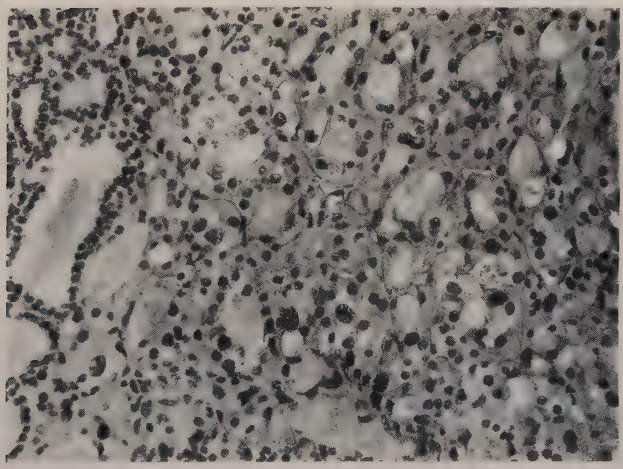

Abbildung 5

Fall 3: Detailbild von Abb. 4 aus der die Unregelmässigkeit der Kerne und die Umwandlung des Cystoplasmas der Epithelien hervorgeht. Vergrösserung 230×.)

zirken nirgends Anzeichen von Zellnekrose aufgefunden werden können, sind auch Teilungen in den onkocytären Bereichen keineswegs so häufig, dass man auf eine lebhafte Zellvermehrung- oder gar Wucherung schliessen könnte. Wenn man also die Tatsache der Verdrängung des ursprünglichen Epithels durch die Onkocyten verneint, so sollten zur Festigung der Annahme, dass im Gegensatz dazu eine Umwandlung, bzw. Differenzierung vorliegt, zwangsläufig auch Uebergangsformen von normalen Epithelzellen zu Onkocyten gefunden werden. Betrachten wir die Bereiche, wo Onkocytenepithel und primär vorhandenes Epithel zusammentreffen, so finden wir nur selten scharfe Grenzen, ja es ist fast unmöglich, in diesen Grenzbereichen zu entscheiden, was noch normales Epithel ist und was bereits onkocytär verändertes. Immerhin lässt der Uebergang sich an der Färbung des Plasmas und an der beginnenden Vergrösserung des Zelleibes erkennen. Letztere tritt durch die Auflockerung der Zellkerne in Erscheinung, die beim normalen Epithel dicht aneinander gedrängt liegen und deren Abstände voneinander naturgemäss durch die Zunahme des Zellumfanges grösser werden müssen. Es ergibt sich daraus, dass bei der onkocytären Umwandlung, auch wenn gar keine Zellteilung mehr stattfände, das Adenom im ganzen genommen wesentlich an Umfang zunehmen müsste, weil jede Epithelzelle selbst durch die Differenzierung des Plasmas grösser wird. Es soll darauf bei der Besprechung der Untersuchungsergebnisse noch einmal zurückgekommen werden.

Geht man nun bei stärkerer Vergrösserung zur Betrachtung der einzelnen Zellen über und behält dabei immer nur die Onkocyten im Auge, so konstatiert man alsbald Grössenunterschiede in den verschiedenen Zellbereichen. Diese Grössenunterschiede sind bei weitem erheblicher als etwa bei den Präparaten von Fall 1 und 2. Einzelne Zellgruppen weisen sehr kleine Onkocyten auf, die aber immerhin deutlich als solche zu erkennen sind, andere wiederum sind aus Onkocyten zusammengesetzt, die das gewohnte Mass an Umfang wesentlich überschreiten. Da wir aber annehmen, dass die Zellen, wenn einmal die Differenzierung zu Onkocyten angefangen hat, grösser werden, ist die Tatsache, dass wir Felder mit verschieden grossen Onkocyten finden, nicht erstaunlich. Es dürfte sich bei den kleinen Zellen einfach um jüngere, bei den grossen

um ältere Individuen handeln, wenn das Alter vom Beginn der onkocytären Umwandlung an gerechnet wird.

Die einzelnen Onkocyten zeigen im übrigen, seien sie nun gross oder klein, das Bild, wie es bereits bei den vorhergehenden Fällen beschrieben worden ist.

Die *Kerne* verhalten sich ausserordentlich verschieden. Pyknotische Kerne sind eher selten; die meisten sind normal in Grösse, Form und Färbbarkeit. Uebergrosse Kerne, die an Grösse die anderen um das drei- bis vierfache übertreffen, können in allen onkocytären Zellregionen gefunden werden. Mitosen fehlen auch hier vollständig, doch sind Anzeichen amitotischer Teilung vorhanden.

Zusammenfassung.

Die Schnitte zeigen ein grosszelliges Adenom, das auf Grund von onkocytärer Umwandlung der primär vorhandenen Epithelien in einem gewöhnlichen Kropfknoten sich ausbildet. Die Stadien der Umwandlung sind verschieden und sind gekennzeichnet durch die verschiedene Grösse der Onkocyten. Uebergangsstadien sind deutlich erkennbar. Die einzelnen Onkocyten entsprechen denjenigen der vorhergehenden Fälle. Auffallend sind übergrosse Kerne, die hie und da anzutreffen sind.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Die Onkocyten.

Auf Grund der an den drei vorliegenden Fällen angestellten Untersuchungen und in Ergänzung der bereits in der Einleitung erwähnten Beobachtungen lassen sich für die Onkocyten folgende Charakteristika festhalten:

Die Onkocyten sind Zellen, die allem Anschein nach im Prozess einer spezifischen Differenzierung aus gewöhnlichen Epithelzellen hervorgehen. Es ist nicht bekannt, aus welchem Grunde die Zellen von dieser Umwandlung erfasst werden und welchem Zwecke schliesslich die Differenzierung dient. Eindeutig erscheint, dass es sich um eine *irreversible* Umwandlung handelt (H a m p e r l), die zwar nicht ausschliesslich allein im Alter auftritt, hingegen bei älteren Individuen häufiger angetroffen wird. Dies gilt vor allem dann, wenn die Onkocyten in

normalen epithelialen Organen in Erscheinung treten. Für das Vorkommen von Onkocyten in Geschwülsten scheint das Alter überhaupt keine Rolle zu spielen. Es bestätigen diese Annahme auch die in dieser Arbeit untersuchten Geschwülste. Bei Fall 1 und 2 handelte es sich wohl um Adenome älterer Individuen, hingegen ging die eindeutige onkocytäre Umwandlung bei Fall 3 im Kropfknoten einer sehr jungen Patientin vor sich.

Als hervorstechendstes Merkmal kann wohl die auffallende Konstanz nach der morphologischen Seite hin gewertet werden, wie sie von den meisten Beobachtern immer wieder hervorgehoben wird. In welchen Organen die Onkocyten auch immer auftreten, ihr Aussehen bleibt mit ganz geringen Unterschieden dasselbe. Dadurch können Zellelemente, die bisher unter anderen Namen bekannt waren, [z. B. die Welsh'schen Zellen der Epithelkörperchen (Bargmann)] nunmehr zu den Onkocyten gezählt werden; andere Zellen wiederum [z. B. die Langendorffschen Kolloidzellen der Schilddrüse bzw. Hürthle-Zellen (Zippel)], die als Onkocyten angesehen wurden, können von den wirklichen Onkocyten unterschieden werden.

Die geringen gestaltlichen Unterschiede der Onkocyten treten nun weniger von Organ zu Organ auf, sie sind vielmehr in ein und demselben onkocytären Zellkomplex selbst, sei dieser nun z. B. in der Parotis oder einem Schilddrüsenadenom zu finden, vorhanden. Dies fand sich auch in den drei zur Diskussion stehenden Fällen bestätigt.

Beim Forschen nach morphologischen Unterschieden stösst man zuerst auf Variationen der Zellgrösse, welcher in manchen Fällen fast gar keine Grenze gesetzt scheint. Sehr kleinen, kaum die Grösse normaler Epithelzellen übertreffenden Onkocyten mit einem Durchmesser von 7—10 Mikren stehen Zellindividuen von ausserordentlichem Umfange gegenüber. Wegelin erwähnt einen Fall von grosszelligem Adenom, in welchem er Zellen mit einem Durchmesser bis zu 150 Mikren angetroffen hat. Vor allem die Schnitte des Falles 3 vermitteln den Eindruck, dass die Zellen, hat einmal die onkocytäre Differenzierung eingesetzt, einem progressiven Wachstum unterworfen sind, welches durch das Auftreten eines im Protoplasma körnig erscheinenden Stoffes bedingt erscheint. Die Granula treten plötzlich und in vorerst noch geringer Menge in der normalen Zelle auf und zeigen damit den Beginn der onko-

cytären Umwandlung an. Sie färben sich mit Eosin oder Erythrosin deutlich und sind im allgemeinen gleich gross. In unserem 3. Fall konnte vereinzelt die Feststellung gemacht werden, dass sie am Implantationspol der Epithelien zuerst auftreten, und sich allmählich erst diffus ausbreiten. Bei absterbenden Onkocyten, deren Leib aufgelöst und deren Kern bereits nicht mehr sichtbar ist, sind die Granula als letzte Zellbestandteile noch vorhanden. Ueber ihre Bedeutung kann nichts ausgesagt werden, man dürfte mit Hamperl richtig gehen, wenn man ihnen auf jeden Fall eine Bedeutung als Sekretvorstufen abspricht.

Die *Kerne* verhalten sich in allen Fällen ganz unterschiedlich. Es erweist sich wiederum, dass dem von Zimmermann gewählten Namen „Pyknocyten" die Berechtigung fehlt. Pyknotische, eckige und kleine Kerne sind wohl recht häufig zu finden, sie bilden aber kein besonderes Merkmal für die Onkocyten. Ebenso zahlreich sind runde, blasige Kerne mit deutlich erkennbaren Nucleolus und normalem Chromatinreichtum, die im grossen und ganzen etwas grösser sind als in normalen Schilddrüsenepithelien. In den Schnitten des Falles 3 fanden sich überdies aussergewöhnlich grosse Kerne, die an Umfang alle die bisher bei Onkocyten beschriebenen übertreffen.

Die Vermehrung der Onkocyten vollzieht sich, soweit eine solche überhaupt stattfindet, nach fremden und eigenen Beobachtungen zu schliessen, nicht auf mitotischer Basis. In allen drei Fällen konnten trotz eifrigsten Suchens keine mitotischen Kernteilungsfiguren angetroffen werden, hingegen sind Anzeichen amitotischer Teilungen teilweise vorhanden.

Die onkocytäre Geschwulst.

Das „onkocytäre Adenom" erweist sich bei näherem Hinsehen als ein wohl anders benannter, hingegen bereits bekannter und eingeführter Begriff. Hamperl erkannte erstmals die Zellen der „grosszelligen, kleinalveolären Struma" von Langhans bzw. des „grosszelligen Adenoms" von Wegelin als identisch mit den Onkocyten.

Ueber die Stellung der grosszelligen Adenome der Schilddrüse in Bezug auf ihre Gut- oder Bösartigkeit lässt sich nichts Positives sagen. Langhans beschrieb 5 Fälle grosszelliger

Adenome, die er als ausgesprochen bösartig ansah. Getzowa deutete diese Geschwülste als Abkömmlinge der 5. Kiemenspalte des postbranchialen Körpers. Langhans stimmte mit Vorbehalt dieser Annahme zu, da der Zelltypus dieser Geschwulst von demjenigen der Schilddrüse abwich. Wegelin verneinte die Abkunft vom postbranchialen Körper, da er bei eigenen Fällen Uebergangsformen gefunden hatte, weshalb ihm der thyreoidale Ursprung unbestreitbar erschien. Die Erkenntnis Hamperls, dass es sich bei den grosszelligen Adenomen um onkocytäre Geschwülste handelt, sowie die Entdeckung der Onkocyten auch in anderen Organen und in deren Geschwülsten bestätigten die Richtigkeit der Wegelinschen Auffassung.

Wegelin sieht die Bösartigkeit grosszelliger Adenome als ausgesprochene Seltenheit an; er bezeichnet diese Formen als „grosszelliges metastasierendes Adenom". In Wirklichkeit haben sich auch die von Langhans veröffentlichten Fälle nur zum Teil als bösartig erwiesen. Es besteht immerhin die Möglichkeit, dass onkocytäre Adenome im späteren Alter bösartig werden können. Die Befunde in dieser Hinsicht sind bis jetzt jedoch noch zweifelhaft.

Was die drei in dieser Arbeit behandelten Fälle angeht, so konnten keine Anzeichen von Bösartigkeit festgestellt werden. Beobachtungen solcher Art müssten von der Gewissheit getragen sein, dass der Zelle selbst angesehen werden kann, ob sie bös- oder gutartig ist. Graham bezweifelt, dass Zellveränderungen oder Häufigkeit- oder Seltenheit von Mitosen als zur Diagnose von Bösartigkeit genügende Beweise bewertet werden können. Als einzigen histologischen Beweis erachtet er das Eindringen in das umgebende Gewebe auf dem Wege der Lymphspalten oder Blutgefässe. Untersuchungen von Warren und Doepfner wiederum haben gezeigt, dass auch der Einbruch in die Blutbahn nicht ohne weiteres als ein Zeichen von Bösartigkeit angesehen werden kann. Borst ist der Ansicht, dass es eine durchgreifende Spezifität der malignen Zelle nicht gibt, denn die Uebergänge zwischen normalen und malignen Zellen erscheinen in den meisten Fällen fliessend. Mehr Bedeutung misst Borst dem Auftreten von Atypien der Kerne und der Mitosen zu. Gelingt der Nachweis einer ausgesprochenen Kern- und Mitosenunruhe, so kann die histologische

Diagnose auf Malignität unterstützt werden durch den Befund unvollkommener Ausreifung des Geschwulstparenchyms.

Befunde solcher Art konnten in den vorliegenden Fällen nicht erhoben werden. Das Parenchym weist meistens Anzeichen eines ruhigen Wachstums auf, auffallende Kern- und Mitosenunruhen sowie infiltrierendes Wachstum in Lymph- und Blutbahnen konnten nicht festgestellt werden. Es ist allerdings darauf aufmerksam zu machen, dass es in den onkocytären Adenomen Bezirke gibt, die durch eine auffallende Kernunruhe geradezu charakterisiert sind. Die Abb. 5 gibt einen derartigen Befund wieder. In den grösser werdenden Zellen erscheint der sonst runde, regelmässige Kern zunächst etwas eingebuchtet, sodann wird er plump und etwas eckig, gelegentlich wie verdoppelt mit grobkörnigem, sehr dunkel anfärbbarem Chromatin. Neben derartigen, wohl atypischen Kernen liegen dann die in Onkocyten oft gesehenen kleinen, verschrumpft aussehenden Kerne, wie sie Langhans und Wegelin bereits beschrieben haben.

Bei der Beurteilung der Stellung der onkocytären Adenome in der Reihe der Schilddrüsengeschwulste ist also festzuhalten, dass sie sowohl zu den gutartigen wie zu den bösartigen Formen gerechnet werden können. Die bösartigen Formen, die aber niemals als Karzinome angesehen werden können, sind äusserst selten und entwickeln sich allem Anschein nach aus gutartigen Vorstufen. Diese wiederum entstehen wahrscheinlich weniger aus sich selbst, d. h. durch Wachstum eines einmal entstandenen grosszelligen Knötchens, sondern durch eine, sämtliche Zellen des Adenoms erfassende onkocytäre Umwandlung.

Es sei hier erwähnt, dass onkocytär umgewandelte Adenome nicht nur in der Schilddrüse auftreten, sondern in fast allen epithelialen Organen. Hingegen scheinen sich Knoten, die *ausschliesslich* aus Onkocyten aufgebaut sind, am häufigsten in der Schilddrüse auszubilden.

Klinisches Verhalten.

Die wesentlichsten Punkte ergeben sich bereits aus dem weiter oben Gesagten. Bei den drei hier bearbeiteten Fällen handelt es sich durchwegs um gutartige Adenome. Bei Fall 1 traten allerdings mehrmals Rezidive auf, hingegen scheinen die

grosszelligen Anteile des Knotens dabei nur eine sekundäre Rolle gespielt zu haben, sind vielleicht auch erst im letzten Rezidiv zum erstenmale aufgetreten.

Erwähnenswerter in klinischer Hinsicht ist das Verhalten des Adenoms in Fall 3. Der Kropfknoten trat bereits im Alter von 3 Jahren auf, zeigte aber bis kurz vor dem Eintritt der Patientin in die Klinik (die Patientin stand damals im 22. Altersjahr) kein Wachstum. Das Wachstum trat vielmehr plötzlich ein und man scheint zur Annahme berechtigt, dass es weniger durch plötzliche Zellvermehrung als fast ausschliesslich durch die onkocytäre Umwandlung bedingt war, die eine Vergrösserung aller Zellen und damit des Gesamtknotens mit sich brachte.

Es besteht also die Möglichkeit, dass Adenome, die jahrelang eine gleichbleibende Grösse aufweisen und klinisch ohne Bedeutung sind, durch die onkocytäre Differenzierung der Zellen umfangreicher werden und infolge der dadurch entstehenden Störungen den Patienten erst veranlassen, die Klinik aufzusuchen.

Zusammenfassung.

Es werden drei Fälle onkocytärer Adenome der Schilddrüse beschrieben. Bemerkenswert erscheint der Fall eines vollständig aus Onkocyten aufgebauten, vom übrigen Gewebe der Schilddrüse bindegewebig abgekapselten Knotens. Ein dritter Fall zeigt bei der histologischen Untersuchung das Bild der onkocytären Umwandlung, die in einem gewöhnlichen Kropfknoten vor sich geht. Dabei können Uebergangsformen von normalen Epithelien zu Onkocyten gefunden werden. Die onkocytäre Differenzierung aller Zellen bedingt ein plötzliches Wachstum des Gesamtknotens.

Die Onkocyten haben in morphologischer Hinsicht, was Plasma, Granulationen, Grösse des Zelleibs und Kernverhältnisse angeht, das bekannte, bereits früher von mehreren Autoren beschriebene Aussehen.

Das klinische Verhalten der grosszelligen oder onkocytären Adenome der Schilddrüse ist meistens gutartig, es können jedoch ältere Adenome malign entarten.

Literatur.

Bargmann:	v. Möllendorffs Handbuch der mikrosk. Anatomie. Bd. VI/2 1., 1939.
Berner:	Helvetica Medica Acta, Bd. 9 / 4, 5; 1942.
Borst:	Allg. Pathol. der malignen Geschwülste. Leipzig b. Hirzel. Verhandlungen d. phys.-med. Ges. Würzburg, 1910.
Borst:	Lehre v. d. Geschwülsten, Wiesbaden b. Bergmann, 1902.
Borst:	Die histologische Erfassung der Bösartigkeit v. Gewächsen; b. Blass, S. A., Madrid, 1933.
Doepfner:	Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 44, 1933.
Doepfner:	Schweiz. med. Wschr. 38 / 1934.
Getzowa:	Virchows Archiv 291 / 705 (1933).
Graham:	Zit. nach de Quervain, Neue Dtsche. Chirurgie, Bd. 64, 1941.
Hamperl:	Z. mikrosk.-anat. Forschg. 27 / 1 (1931).
Hamperl:	Virchows Archiv 291 / 705 (1933).
Hamperl:	Wien. klin. Wschr., 1933, II.
Hamperl:	Virchows Archiv 296 / 82 (1935).
Hamperl:	Virchows Archiv 298 / 2 (1936).
Hürthle:	Pflügers Archiv 56 / 1, 1894.
Langendorff:	Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889.
Langhans:	Zit. nach Wegelin in Handbuch der spez. Pathologie v. Henke-Lubarsch, Bd. 8 / 1926.
v. Möllendorff:	Handbuch d. mikrosk. Anatomie.
Pischinger:	Z. mikrosk.-nat. Forschg. 1924, 1, 437.
Schaffer:	4.-7. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturw. Klinik 1897, 106 / Abt. III.
Sobotta:	Lehrbuch der Hist. u. mikrosk. Anatomie.
Warren:	Zit. nach de Quervain in Neue Dtsche. Chir., Bd. 64/65, 1941.
Wegelin:	Handbuch d. spez. Pathol. v. Henke-Lubarsch, Bd. 8, 1926.
Zimmermann:	in Handbuch d. mikrosk. Anat. von v. Möllendorff, Bd. 5, Seite 1 / 1927.
Zippel:	Virchows Archiv, Bd. 308 / Heft 2 (1941).

Herrn Prof. Roulet spreche ich für die Überlassung von Präparaten, seine stets freundliche Hilfsbereitschaft, sowie seine wertvollen Anregungen meinen ergebensten Dank aus.